

ヒスタミン神経系の機能に関する神経薬理学的研究

著者	趙 曉嵐
号	1390
発行年	1997
URL	http://hdl.handle.net/10097/21437

氏 名 (本籍) チヨウ 趙 ギョウ 暁 ラン 嵐

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学位記番号 医博第 1390 号

学位授与年月日 平成 9 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科
(博士課程) 外科学系専攻

学位論文題目 Effects of unilateral vagotomy on nitric oxide synthase and histamine H₃ receptors in the rat dorsal vagal complex.
 （ヒスタミン神経系の機能に関する神経薬理学的研究）

(主 查)

論文審査委員 教授 橋本保彦 教授 飯沼一字

教授 柳澤輝行

論文内容要旨

研究 1：迷走神経切断による迷走神経起始核の NOS と H3 受容体の変化

一酸化窒素合成酵素 (NOS) と H3 受容体が神経細胞損傷により顕著に増加することが知られている。軸索切断後の NOS と H3 受容体の変化の違いを明確するために、迷走神経切断後の NOS と H3 受容体の変化を同時に迷走神経の中核核で測定した。NADPH-diaphorase (NADPH-d) 組織化学と細胞の NOS 免疫組織化学染色の方法を用いて、頸部の迷走神経切断後のラット迷走神経核を調べた。除神経側の迷走神経背側核と疑核において NADPH-d と NOS の染色細胞が顕著に増加した。NOS の拮抗剤である N^G -nitro-L-arginine (10 mg/kg) と dexamethasone (0.5 mg/kg, 1 日に 2 回) の腹腔内投与は、除神経による NADPH-d の活性の増加を阻害した。グリア性線維性酸性蛋白 (GFAP) も除神経側の背側迷走神経において切断 2 週間後に増加していた。 $[^3H]$ N^G -methylhistamine を用いて、H3 受容体結合能が弧束核 (NST) 周囲に観察された。迷走神経切断後、NST における H3 受容体結合能は変化しなかった。この結果から頸部の迷走神経切断のような軸索切断は、損傷された神経細胞に NOS の増加を誘導するが、H3 受容体にはあまり影響がないことを示唆している。

研究 2：ラット脳に興奮性アミノ酸アゴニストを投与した時に生じるヒスタミンニューロンの興奮毒性

研究 2 においては L-ヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) 抗体を用いて、グルタミン酸受容体のアゴニストを脳内に投与した時にヒスタミンニューロンが損傷されるかどうかを検討した。NMDA とイボテン酸を注射後、ラットの視床下部にあるヒスタミン神経細胞は興奮毒性によりある程度損傷されたけれど、カイニン酸、キスカル酸とキノリン酸にはこのようなヒスタミンニューロンに対する興奮毒性がなかった。イボテン酸 32, 63 と 126 nmol は、それぞれ注射側のヒスタミンニューロンを対側の 7%, 28% と 42% にまで減少させた。NMDA 40 と 80 nmol の投与は、注射側のヒスタミンニューロンをそれぞれ対側の 15% と 20% に減少させた。NMDA の拮抗剤、(±)-2-amino-5-phosphonopentanoic 酸 (AP5) は NMDA とイボテン酸の興奮毒性作用を完全に遮断した。イボテン酸と NMDA 誘発のヒスタミンニューロンの神経毒性にキヌレン酸の作用は AP5 より弱かった。これらの結果はヒスタミンニューロンにキノリン酸非感受性の NMDA の受容体サブタイプがあることを示唆している。この受容体サブタイプの賦活化によりヒスタミンニューロンの興奮性損傷を起こすと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

研究1：一酸化窒素合成酵素（NOS）と H3 受容体が神経細胞損傷により顕著に増加することが知られている。軸索切断後の NOS と H3 受容体の変化の違いを明確にするために、迷走神経切断後の NOS と H3 受容体の変化を同時に迷走神経の中核核で測定した。NADPH-diaphorase (NADPH-d) 組織化学と細胞の NOS 免疫組織化学染色の方法を用いて、頸部の迷走神経切断後のラット迷走神経核を調べた。除神経側の迷走神経背側核と疑核で NADPH-d と NOS の染色細胞が顕著に増加した。NOS の拮抗剤である N^G -nitro-L-arginine (10mg/kg) と dexamethasone (0.5mg/kg, 1 日に 2 回) の腹腔内投与は、除神経による NADPH-d の活性の増加を阻害した。グリア性線維性酸性蛋白 (GFAP) も除神経側の背側迷走神経において切断 2 週間後に増加していた。 $[^3H]$ N^G -methylhistamine を用いて、H3 受容体結合能が弧束核 (NST) 周囲に観察された。迷走神経切断後、NST における H3 受容体結合能は変化しなかった。この結果から頸部の迷走神経切断のような軸索切断は、損傷された神経細胞に NOS の増加を誘導するが、H3 受容体にはあまり影響がないことを示唆した。

研究2：L-ヒスチジン脱炭素酵素 (HDC) 抗体を用いて、グルタミン酸受容体のアゴニストを脳内に投与した時にヒスタミンニューロンが損傷されるかどうかを検討した。NMDA とイボテン酸を注射後、ラットの視床下部にあるヒスタミン神経細胞は興奮毒性によりある程度損傷されたが、カイニン酸、キスカル酸とキノリン酸にはこのようなヒスタミンニューロンに対する興奮毒性がなかった。イボテン酸 32, 63 と 126nmol は、それぞれ注射側のヒスタミンニューロンを対側の 7%, 28% と 42% にまで減少させた。NMDA 40 と 80nmol の投与は、注射側のヒスタミンニューロンをそれぞれ対側の 15% と 20% に減少させた。NMDA の拮抗剤、(±)-2-amino-5-phosphonopentanoic 酸 (AP5) は NMDA とイボテン酸の興奮毒性作用を完全に遮断した。イボテン酸と NMDA 誘発のヒスタミンニューロンの神経毒性にキヌレン酸の作用は AP5 より弱かった。これらの結果はヒスタミンニューロンにキノリン酸非感受性の NMDA の受容体サブタイプがあることを示唆している。この受容体サブタイプの賦活化によりヒスタミンニューロンの興奮性損傷を起こすと考えられた。

本研究では神経損傷による H3 受容体の増加の特徴と神経興奮毒による実験からヒスタミンニューロンと NMDA 受容体サブタイプの存在を示唆したもので、学位授与に値するものと考えられる。